



TITLE:

マウスC型レクチン受容体Dcir1は
DSS誘導性大腸炎の増悪化に働く(
Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

田之上(時枝), 純佳

CITATION:

田之上(時枝), 純佳. マウスC型レクチン受容体Dcir1はDSS誘導性大腸炎の増悪化に働く. 京都大学, 2016, 博士(生命科学)

ISSUE DATE:

2016-03-23

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k19871>

RIGHT:

(続紙 1)

京 都 大 学	博 士 （生命科学）	氏 名	田之上（時枝）純佳
論 文 題 目	マウス C 型レクチン受容体 Dcir1 は DSS 誘導性大腸炎の増悪化に働く		
(論文内容の要旨)			
<p>免疫細胞には外来性の病原体由来の pathogen-associated molecular patterns やネクロシス細胞から放出される damage-associated molecular patterns を認識する種々のパターン認識受容体(PRRs)が発現されている。これらの受容体を介するシグナル伝達により、それらを排除する応答が誘導される。PRRs には Toll-like receptors や NOD-like receptor ならびに C 型レクチン受容体(C-type lectin receptors: CLRs)など多様な分子が知られている。このうち、CLRs は分子内に高度に保存された糖鎖認識部位をもち、Ca²⁺依存的に結合した物質に接着し、また捕捉する。近年、多くの CLRs が同定され、細胞質内構造の違いから、シグナル伝達における役割も異なることが明らかにされてきている。その中で、DCIR (dendritic cell immunoreceptor)はヒト樹状細胞、単球、マクロファージ、B 細胞、好中球などに発現することが知られ、細胞内に ITIM モチーフを有し、抑制性シグナルを伝達することや、HIV の感染受容体として機能していることも報告されている。マウスには、4 種のホモログが存在し、その内の一つ Dcir1 と 2 が共に ITIM モチーフを有するが、前者はミエロイド系細胞に広く発現されており、後者は 33D1 抗体が認識する分子として知られ、CD8⁺樹状細胞に発現することが明らかになっている。</p> <p>Dcir1 欠損マウスを用いた研究から、Dcir1 が自己免疫関節炎や唾液腺炎の発症を抑える作用を有することや、マラリア感染による脳症の発症に関与していることなどが報告され、その機能解析も進んでいる。そこで、本研究では、DSS 誘導性大腸炎の発症における Dcir1 の作用を検討した。</p> <p>まず、Dcir1 欠損マウスでは大腸炎発症時の体重減少や出血、腸管や盲腸の長さの短縮が軽減されていた。また、横行結腸や下行結腸での炎症病変も少ないことが判明した。そこで、炎症部位への浸潤細胞の種類とその動態をフローサイトメトリーならびに組織学的に検討したところ、ミエロイド系細胞のうち特に好中球が多数存在することが示された。しかも、野生型マウスに比べて Dcir1 欠損マウスの炎症時の大腸では、好中球の誘引に作用する MIP-2 の産生が有意に低いことも明らかになった。しかし、in vitro での好中球の MIP-2 に対する遊走実験では、野生型マウスと Dcir1 欠損マウスの両者において差は認められなかった。そのため、浸潤している好中球の機能を活性酸素の産生に注目して調べたところ、既に報告されているように GM-CSF 刺激においては Dcir1 欠損マウスの好中球は対照群に比べて多量の活性酸素を産生したが、LPS 刺激においては対照群と変わらず、野生型の好中球は LPS 刺激に対して対照群に比べて多くの活性酸素を放出することがわかった。</p> <p>以上の結果から、Dcir1 欠損マウスにおいて DSS 誘導性の炎症性が軽減するのは、炎症部位における MIP-2 産生が低下しており、そのため誘引される好中球が減少することに加え、Dcir1 欠損マウスの好中球が腸内細菌等に由来する LPS に対する応答性が低いと推測される。</p>			

(続紙 2)

(論文審査の結果の要旨)

ヒト樹状細胞に発現し、抑制性 ITIM モチーフをもつことから dendritic cell immunoreceptor (DCIR)と命名された C 型レクチン受容体は、マウスでは 4 種のホモログが存在することが知られている。そのうち Dcir1 と Dcir2 は ITIM モチーフをもつ。Dcir2 は CD8⁺樹状細胞特異的に発現される 33D1 抗体認識分子であることが明らかになっている。しかし、Dcir1 は樹状細胞に限らず、単球、マクロファージ、好中球などのミエロイド系細胞に発現され、その欠損マウスを用いた解析から自己免疫性関節炎が発症しやすくなる一方で、感染性の脳性マラリアでは炎症が緩和されるとの報告がある。しかも、前者では、GM-CSF による樹状細胞の活性化が関節炎の増悪化に繋がり、後者の場合には脳での TNF- α 産生が減少し炎症応答が軽減したものであることも明らかにされている。これらの結果は、Dcir1 は生体での応答において、必ずしも抑制性にのみ作用するのではないことを示唆している。

しかし、炎症性腸疾患のひとつである潰瘍性大腸炎の発症における Dcir1 の作用については、解析は進んでいない。そこで、本研究では DSS 誘導性大腸炎をモデルとして、Dcir1 の作用を野生型マウスと欠損マウスを比較することにより明らかにしようとしたものである。

その結果、Dcir1 欠損マウスでは大腸炎による体重減少が少なくなり、大腸や盲腸の長さの短縮も大きく軽減され、大腸への細胞浸潤による炎症も軽微であることを示した。また、浸潤細胞の種類についてもフローサイトメトリーにより経時的に解析されており、野生型と欠損マウス間で有意な差が見られるのは好中球であることも突き止めている。しかも、大腸組織の培養から、上清中のサイトカインとして好中球を誘引する MIP-2 が欠損マウスで減少しているが、好中球そのものの MIP-2 に対する応答性には異常がないことを確認している。その上で、野生型マウス大腸に浸潤している好中球はミエロパーオキシダーゼ陽性であること、骨髓由来好中球を用いた検討から、野生型では LPS 刺激に対して対照群に比べて多くの活性酸素が産生されるが、欠損マウス好中球では有意な活性酸素産生の増大が認められないことを明らかにしている。

これらの結果から、Dcir1 は DSS 誘導性大腸炎の発症には増悪化に作用し、その直接の原因は、局所に大量に誘引される好中球による組織損傷である可能性が示唆されるという、新規の知見を提供するものであり、本論文は生命科学の理解・発展に寄与する新しい発見を提示している。

よって、本論文は博士（生命科学）の学位論文として価値あるものと認めた。なお、平成 28 年 1 月 22 日、論文内容とそれに関した口頭試問を行った結果、合格と認めた。

論文内容の要旨及び審査の結果の要旨は、本学学術情報リポジトリに掲載し、公表とする。特許申請、雑誌掲載等の関係により、学位授与後即日公表することに支障がある場合は、以下に公表可能とする日付を記入すること。

要旨公開可能日： 年 月 日